



Válasz Dr.Czéh Gábor opponensi véleményére

Először is nagyon köszönöm Dr. Czéh Gábor professzor úr elismerő szavait az MTA doktora címre benyújtott pályázatomban bemutatott tudományos eredményeiket illetően. Továbbá igen hálás vagyok, hogy időt nem kímélve részletekbe menően áttanulmányozta a melleklétben szereplő eredeti közleményeket is. A pályázatomban rövidített formában való benyújtásával az volt a célom, hogy az eddigi munkám egy gondolati vonalra felfűzhető részének csak az esszenciáját vázoljam, reményeim szerint, érthető módon. Talán a tömörség nem ment az érthetőség rovására.

Az opponensi kérdésekre adott válaszaim:

1.Mekkorára becsüli azt a sejtpopulációt, mely a CA3 areából a gamma oszcilláció elindítására elegendő lehet? Elismeréssel kell szólnom a szelet működőképességéhez kívánatos oxigén ellátás érdekében tett kreatív, innovatív erőfeszítéseit, de azt gondolom, hogy szét kell választani egy jelenség mérhető nagyságrendben való megjelentetéséhez szükséges populációt attól a feltehetően kisebb hányadtól, mely a jelenség generálásához minimálisan szükséges.

A kísérleti tapasztalataink azt mutatják, hogy az egér hippocampusából készített min. egy 200 microm vastag túlélő agyszelet kell ahhoz, hogy időben stabil gamma oszcilláció generálódjon. Egy ilyen vastagságú preparátum kb. 2000-2500 idegsejtet tartalmaz. Nyilván ezen sejtek nem mindegyike szükséges minden egyes gamma ciklus létrehozásához, hanem csak egy töredékük. Kérdés, hogy mennyi sejt is kell ahhoz, hogy az extracelluláris térben mérhető gamma ciklus létrejöjjön. Mások eredményei azt mutatják (Glickfeld et al., 2009; Bazelt et al., 2010), hogy akár egyetlen gyorsan tüzelő kosársejt által létrehozott gátló áram okozta extracelluláris feszültség-változás is mérhető, ami kb. 15- 20 microV nagyságú kontroll körülmények közt. Mivel tudjuk, hogy a karbakol kb. felére csökkenti a gyorsan tüzelő kosársejtek kimenetét az M2 muszkarinikus receptorok aktiválásán keresztül, így karbakol mellett kb. 7-10 microV feszültség-változást generálhat egy ilyen típusú gátlósejt. A mi mérési körülményeink közt min. 20-30 microV amplitúdójú jeleket detektálunk, ami kb. 3-4 db. szinkron kisülő kosársejttől eredhet. A nem közölt méréseink alapján kb. 30-50 db. piramissejt együttes tüzelése kellhet ahhoz, hogy egy gyorsan tüzelő kosársejt akciós potenciált generáljon. Ha nem átfedő piramissejtek csoportja aktiválja az egyes kosársejteket, akkor min. 100-250 db. kvázi-szinkron aktív piramissejt szükséges ahhoz, hogy 3-4 kosársejtben akciós potenciált generáljon, és így egy az extracelluláris térben mérhető gamma ciklus kialakuljon. Ez azt jelenti, hogy kb. a CA3 neuronhálózatban található piramissejtek kb. 5-10%-ának az aktivitása elegendő ahhoz, hogy gamma oszcillációt megfigyelhessünk. Természetesen több piramissejt szinkron kisülése több kosársejtet tud aktiválni, és így a gamma oszcilláció amplitúdója is nagyobb lesz.

2. Ismeretes, hogy a CA3 areában a gamma ciklusok generálásához szükséges piramis sejtek és a periszomatikusan végződő GABAerg neuronok a CA1 areában is jelen vannak. A két area hálózataiban a belső szerkezet főbb vonásai és neurokémiai organizációja is nagymértékben hasonló. Mégsem tud a CA1 area önállóan gamma ciklusokat generálni, holott készséggel követi azt. Mit gondol miért van ez így?

Véleményem szerint a piramissejtek egymás közötti lokális kapcsolatrendszerében kell keresni az okokat. Minden olyan kérgi idegsejthálózat, amelyben a piramissejtek között jelentős rekurrens kollaterálisrendszer van (pl. CA3 régió, szubikulum, a kéreg II. és III. rétege), képes önmaga gamma oszcillációt generálni. Ezzel szemben, azokban a hálózatokban, ahol a lokális serkentő-serkentő kapcsolatok nem kifejezettek (pl. a CA1 régió vagy a gyrus dentatus), a neuronhálózati elemek önmagukban nem képesek gamma oszcillációt generálni, de a kívülről érkező ritmikus bemenetet képesek követni.

3. Érdekes volna egy rövid összehasonlítást hallani a theta és gamma oszcillációk generálásáról – különösen mivel e kétféle hullámforma főleg frekvenciájuk szempontjából tér el egymástól. Ugyanakkor mindkét hullámforma keletkezésében a piramis sejtek és a GABAerg neuronok belső hálózatai játszanak kritikus szerepet. Vajon a neurokémiai szerkezet illetve a hippocampusra vetülő külső kortikális areák döntik el, hogy adott kísérletben illetve magatartási fázisban melyik hullámforma domináns?

Minél gyorsabb egy agyhullám ritmusa, az annál lokálisabban keletkezik. Tehát, amíg egy 30-100 Hz-es gamma oszcillációt egy kis neuronhálózat is képes generálni, egy 4-8 Hz-es theta ritmus keletkezése számos neuronhálózat közös aktivitásának az eredménye. A theta ritmus létrehozásában számos áramgenerátor játszik szerepet, pl. a hippocampus CA1 régiójába beérkező serkentő input az entorhinális kéregből és a CA3 piramissejtektől eredő serkentő bement. Továbbá szerepet játszanak a theta aktivitás kialakításában a szubkortikális pályarendszerek közül döntően a mediális szeptum és a nucleus supramammillaris. Ezzel szemben a gamma oszcilláció generálásáért döntően a gyorsan tüzelő kosársejtek ritmikus tüzeléséből eredő periszomatikus áram a felelős. Ez eddigiekből is talán kitűnik, hogy gamma oszcillációkat lehet tanulmányozni egy agyszeletben, míg theta aktivitást nem. Így azt gondolom, hogy a hippocampális theta oszcillációk kialakulásában döntő jelentőséggel bírnak a külső agyterületek, mind kérgi, mind kéregalatti régiók. A külső afferenseken azok, amelyek vezérlik a hippocampális neuronhálózatok működését, és átkcsolhatják egyik működési állapotból egy másikba, pl. a memórianyomok kialakításához szükséges működésből egy memórianyomok előhívásához szükséges állapotba.

Mégegyszer köszönöm a Professzor úr pozitív véleményét a pályázati anyagomat illetően.

Budapest, 2011. szeptember 25.

Hájos Norbert